

令和 5 年 4 月 5 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03373

研究課題名(和文)上皮がんバリアの分子機構の解明と創薬基盤の構築

研究課題名(英文)Clarification of the molecular mechanism and establishment of the basis for drug development toward epithelial cancer barrier

研究代表者

五十里 彰 (Ikari, Akira)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50315850

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は上皮細胞の細胞間接着装置の主要構成因子であるクローディン(CLDN)とがんとの関係に着目し、CLDN2が肺腺がん細胞の増殖能や抗がん剤耐性を亢進させることを解明した。また、抗がん剤耐性細胞を樹立し、CLDN1も同様の効果をもつことを発見した。しかし、CLDN1・2を標的としたがん治療薬は未開発である。

本研究において、ドッキングシミュレーション、分子間相互作用解析、細胞機能解析等を行い、CLDN1・2の発現低下作用をもつ低分子化合物の開発に成功した。さらに、CLDN2の発現低下作用をもつ機能性食品成分を同定した。本研究により、がん予防と治療における新たな道が切り拓かれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界的な高齢化社会の到来とともに、がんの罹患・死亡者数は増加の一途を辿っている。特に肺がんは自覚症状が乏しく早期発見が困難であり、各がん種の中でアンメット・メディカルニーズが最も高い。近年、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などが臨床利用され、肺がんの奏効率が向上している。しかし、治療薬への耐性化、治療薬間の交差耐性、難治性がんの存在といった問題点は未解決である。さらに、抗体医薬は高価なため、医療費の高騰が社会問題になっている。本研究で見出したCLDN1・2を標的とする機能性食品成分や低分子化合物は、がん治療の課題解決に有用であると考えられ、臨床利用に向けた研究開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We focused on the relationship between cancer and claudins (CLDNs), major components of tight junction in epithelia, and found that CLDN2 is involved in the elevation of proliferation and chemoresistance in lung adenocarcinoma cells. Similar effects were observed by CLDN1 overexpression. However, anticancer drugs targeting CLDN1/2 have not been developed. In the present study, we performed docking simulation, intermolecular interaction analysis, cell function analysis, and so on, and successfully developed low molecular weight compounds, which can reduce CLDN1/2 expression in lung adenocarcinoma cells. Furthermore, we identified some functional food ingredients, which can reduce CLDN2 expression. A new path has been opened for cancer prevention and treatment by these studies.

研究分野：生化学

キーワード：肺がん クローディン 機能性食品

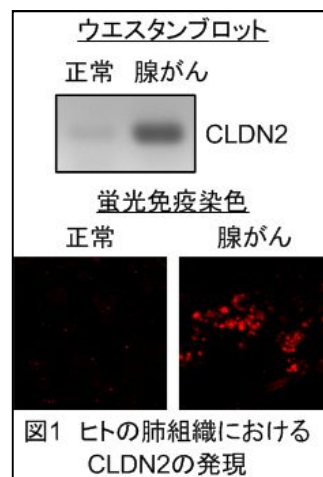
1. 研究開始当初の背景

(1) がん薬物治療の問題点

世界的な高齢化社会の到来とともに、がんの罹患・死亡者数は増加の一途を辿っている。特に肺がんは自覚症状が乏しく早期発見が困難であり、各がん種の中でアンメット・メディカルニーズが最も高い。近年、上皮細胞増殖因子受容体薬や免疫療法薬といった抗体医薬が臨床利用されるようになり、肺がんの奏率が向上している。しかし、治療薬への耐性化、治療薬間の交差耐性、難治性がんの存在といった問題点は未解決である。さらに、抗体医薬は高価なため、先進諸国では医療費の高騰が大きな社会問題になっている。新興国や発展途上国でもがん患者数の増加が予測され、世界的な医療費の高騰が避けられない状況にある。このため、がんの予防と完治に向けた新たな治療法の開発が急務である。

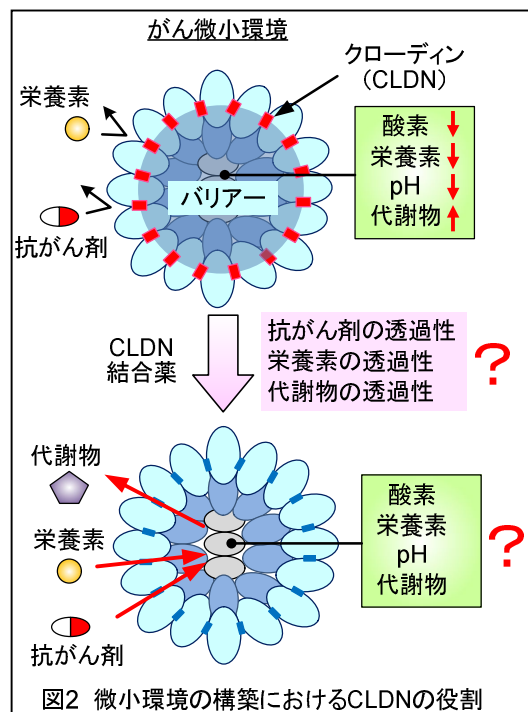
(2) 肺がん治療における新たな標的分子の同定

我々は上皮細胞の細胞間接着装置 (TJ) の主要構成因子であるクローディン (CLDN) に着目し、正常肺組織に発現しない CLDN2 が肺腺がん組織に高発現することを発見した (図 1、Biochim. Biophys. Acta, 2012)。さらに、CLDN2 は細胞増殖能・運動能を増加させる (Biochim. Biophys Acta, 2014) だけでなく、抗がん剤耐性を亢進させることを解明した (Biochim. Biophys Acta, 2017)。また、種々の抗がん剤耐性肺腺がん細胞を樹立し、CLDN1 発現が増加すること、CLDN1 が抗がん剤耐性を亢進させることを発見した (Biochim. Biophys Acta, 2018)。これらの知見により、CLDN1・2 はがん治療薬の新たな標的分子になると期待されるが、CLDN1・2 を標的とした創薬研究は立ち上げ段階であり、未だ十分な成果が得られていない。



(3) がん微小環境の構築における CLDN の役割

体内でがん細胞は微小環境を構築し、不完全な血管形成によって微小環境内部は常に低酸素、低栄養、低 pH のストレス状態にある。このストレス環境が、抗がん剤耐性化の一因になるとともに、抗がん剤開発における *in vitro* 実験と *in vivo* 実験の結果の解離を生み出す。近年、細胞を三次元培養することによって *in vivo* 環境を模倣した *in vitro* 微小環境を構築し、低酸素・低栄養状態の微小環境内で作用する抗がん剤の開発が進められている。微小環境内部のストレス状態の形成に、グルコースやアミノ酸などの栄養素の供給と代謝機構の変化が関与することが報告されているが、その機序は不明である。肺組織における CLDN と細胞間透過性の関係は不明であるが、申請者は CLDN2 の発現が亢進した腸管細胞で、低分子薬 (分子量が 500 Da 程度) の細胞間透過性が低下することを見出した (Sci. Rep., 2017)。また、CLDN2 ノックアウトマウスでは、腸管における栄養素の細胞間透過性が増加する。そのため、がん細胞に高発現する CLDN1・2 は、抗がん剤、栄養素、代謝物の浸透に対するバリアを形成すると強く示唆されるが、微小環境の構築や治療耐性化との関係はこれまで全く検討されていない (図 2)。



2. 研究の目的

本研究では、抗がん剤耐性克服薬の開発に向け、下記の課題に取り組んだ。

- (1) CLDN1・2 の異常発現を起点とする抗がん剤耐性化機序の解明
- (2) CLDN1・2 の発現低下作用をもつ化合物の開発

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

ヒト肺腺がん由来 A549 細胞、PC3 細胞および RERF-LC-MS 細胞を、5% fetal calf serum (FCS) 含有の Dulbecco's Modified Medium (DMEM) で培養した。3~4 日ごとにトリプシン溶液を用いて剥離し、継代した。化合物を処理する際には、FCS フリーの DMEM に置換した。

(2) RNA の抽出と cDNA の調製

TRI reagent を用いて、細胞から RNA を抽出した。ReverTraAce を用いて RNA の逆転写反応を行い、cDNA を調製した。

(3) リアルタイム PCR

THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix を用いて、リアルタイム PCR を行った。Ct 値を算出後、内部標準の β -actin の値で補正し、コントロールに対する相対比で mRNA 量を示した。

(4) 電気泳動とウエスタンブロット

細胞からタンパク質を抽出後、10 または 12.5% アクリルアミドゲルを用いた SDS-PAGE によりタンパク質を分離した。PVDF 膜に転写後、一次抗体および HRP 標識二次抗体を反応させた。タンパク質のバンドを化学発光後、C-DiGit を用いて検出した。ImageJ を用いてバンド強度を定量し、内部標準の β -actin の値で補正した。

(5) 細胞間透過性の評価

細胞をトランスウェルに培養し、電解質イオン透過性を上皮膜間電気抵抗値 (TER) で評価した。また、水溶性蛍光分子であるルシファーイエローを用いて、細胞間低分子透過性を評価した。

(6) スフェロイド細胞の低酸素および酸化ストレスの評価

細胞を低接着丸底ウェルプレートに播種し、スフェロイドを形成させた。低酸素蛍光マーカーの LOX-1、酸化ストレス蛍光マーカーの Cell Rox Deep Red をインキュベーションした。BZ-X800 蛍光顕微鏡を用いて蛍光画像を撮影し、ImageJ を用いて蛍光強度を測定した。

(7) スフェロイド細胞の抗がん剤毒性の評価

スフェロイド細胞に抗がん剤を 24 時間処理後、CellTiter-Glo 3D Cell Viability Assay Kit を用いて抗がん剤毒性を評価した。

4. 研究成果

(1) CLDN1 結合薬の探索

CLDN1 立体構造を基に、FDA 承認化合物ライブラリー (約 1,700 種類の化合物) を用いて、ドッキングシミュレーションを実施した。結合エネルギーの低い化合物について、ウエスタンブロット法で CLDN1 の発現低下効果を検討した。A549 細胞に 11 種類の候補化合物を処理したところ、化合物 4 (#4) と化合物 6 (#6) が強い発現低下作用を示した (特許申請の都合上、化合物名を非公開とする)。なお、#4 と #6 は構造が似ており、同じ薬効をもつ化合物であった。

A549 細胞に #4 と #6 を処理したところ、CLDN1 タンパク質量を濃度依存的に低下させた (図 1)。同様に、PC3 細胞と RERF-LC-MS 細胞において、CLDN1 発現の低下が観察された。次に、リアルタイム PCR 法を用いて mRNA 発現に対する効果を検討した。#4 と #6 の処理により、CLDN1 と CLDN2 の mRNA 量が有意に低下した。一方、CLDN3、4、9、12 の mRNA 量は有意に変化しなかったため、#4 と #6 は CLDN1・2 に選択的に作用することが示唆された。また、#4 と #6 は CLDN1 に直接結合して発現を低下させることを期待していたが、予想に反して転写過程でも阻害作用を示すことが示された。

タンパク質はユビキチン・プロテアソーム系またはリソソーム系の 2 つの

経路によって分解される。#4 と #6 による CLDN1 の分解機構を明らかにするため、ユビキチン・プロテアソーム系阻害剤である lactacystin (LC) とリソソーム系阻害剤である chloroquine (CQ) の効果を検討した。その結果、#4 と #6 による CLDN1 発現の低下は CQ 共処理によって抑制されたが、LC は抑制効果を示さなかった。次に、エンドサイトーシス機構の関与を検討した。#4 と #6 による CLDN1 発現の低下はクラスリン依存性エンドサイトーシス阻害剤である monodansylcadaverine (MDC) の共処理により抑制されたが、カベオラ依存性エンドサイトーシス阻害剤である methyl- β -cyclodextrin は抑制効果を示さなかった。以上の結果から、#4 と #6 による CLDN1 発現の低下に、クラスリン依存性エンドサイトーシスとリソソーム系の分解機構が関与することが示唆された。これまでに我々は、CLDN2 結合性低分子薬による CLDN2 発現の低下に、クラスリン依存性エンドサイトーシスとリソソーム系の分解機構が関与することを見出

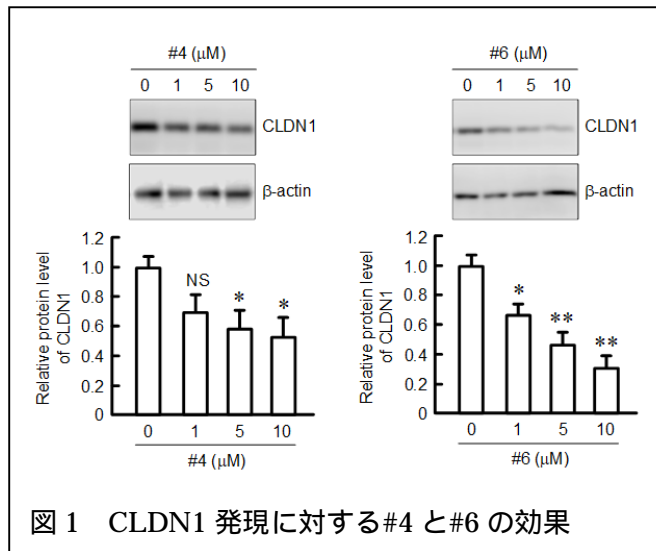


図 1 CLDN1 発現に対する #4 と #6 の効果

しており、CLDN1・2は共通の経路を介して分解が促進されることが示唆された。

蛍光免疫染色法を用いて、CLDN1とタイトジャンクションの裏打ち蛋白質であるZO-1の細胞局在を調べた。コントロール条件下、CLDN1とZO-1は細胞隣接部位のタイトジャンクションに共同在した(図2)。#4処理によりタイトジャンクションにおけるCLDN1の蛍光は減弱したが、ZO-1の分布は変化しなかった。#4とCQの共処理により、CLDN1の蛍光は細胞質内に分布した。また、#4とMDCの共処理により、CLDN1はコントロール条件下と同様にタイトジャンクションに分布した。ウエスタンブロットの結果も考慮すると、MDCの共処理によりCLDN1のエンドサイトーシスが抑制され、リソソーム系で分解されにくくなるため、発現量の低下も抑制されることが示唆された。また、CQの共処理によりCLDN1の発現低下は抑制されるが、タイトジャンクションに分布しないため、細胞間バリア機能の改善には寄与しないことが示唆された。

水晶振動子マイクロバランス解析(QCM)法を用いて、#4とCLDN1タンパク質の直接的な結合を解析した。その結果、灌流液に#4を添加すると、周波数が変化し、ネガティブコントロールとしてBSAを灌流したところ、周波数は変化しなかった。以上より、#4はCLDN1タンパク質に直接的に結合することが明らかになった。

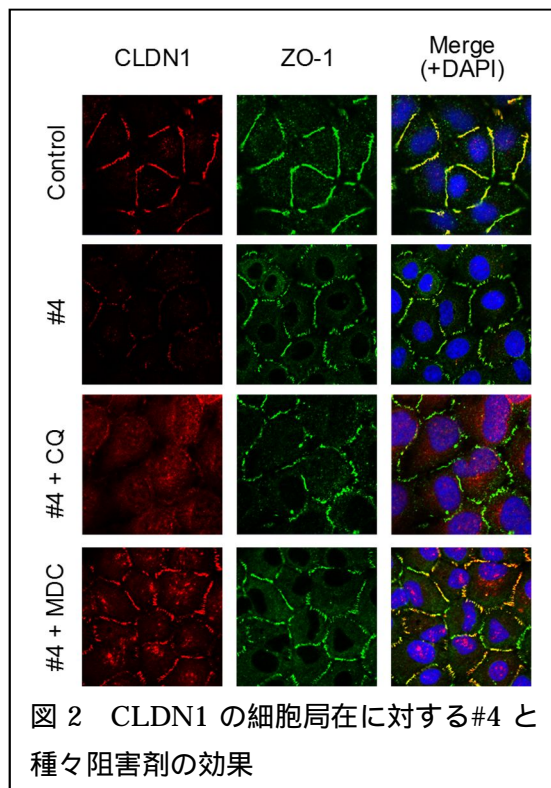


図2 CLDN1の細胞局在に対する#4と種々阻害剤の効果

(2) 細胞機能に対する#4の効果

これまでに我々は、肺腺がん細胞においてCLDN1が細胞間バリア機能を増強することを見出した。#4によるCLDN1発現の低下が細胞間バリア機能に及ぼす影響を解明するため、A549細胞をトランスウェルに培養し、電解質イオンと低分子化合物の細胞間透過性を調べた。#4処理によりTERは有意に変化しなかったため、CLDN1は電解質イオンに対するポアやバリアを形成しないことが示唆された。一方、ルシファーイエローとアントラサイクリン系抗がん剤であるドキシソルピシンの透過性は、#4処理によって増加した。以上の結果から、CLDN1は低分子バリアを形成し、このバリア機能は#4により阻害されることが示された。

微小環境のin vitroモデル系として、スフェロイドが利用される。本研究では、肺腺がん細胞を丸底ウェルプレート(PrimeSurface96U、住友ベークライト社)に播種し、スフェロイドを形成させた。低酸素プローブのLOX-1を用いて、スフェロイド内の低酸素度に対する#4の効果を検討したところ、25%程度低酸素度が軽減した。低酸素ストレスマーカーであるhypoxia inducible factor-1(HIF-1)とnuclear factor-erythroid 2-related factor 2(Nrf2)の発現量をウエスタンブロット法で調べたところ、#4は濃度依存的にNrf2発現を低下させたが、HIF-1発現を有意に変化させなかった。また、Nrf2の標的遺伝子であるHO-1やNQO-1の発現も、#4処理により低下した。以上の結果から、#4はスフェロイド内の低酸素ストレスを軽減し、Nrf2シグナルを抑制することが示唆された。

ドキシソルピシンは緑色の蛍光を発するため、その蛍光強度を指標としてスフェロイド内の蓄積量を算出した。ドキシソルピシンの濃度に依存して、スフェロイド内の蓄積率は増加した。さらに、#4の共処理によりドキシソルピシンの蓄積率が有意に増大した。上述のように、#4はCLDN1が形成する低分子バリアを阻害するため、スフェロイド内へのドキシソルピシンの移行量が増大することが示唆された。次に、ATP含量を指標として細胞生存率を算出した。ドキシソルピシンの濃度に依存し、がん細胞の生存率は低下した(図3)。さらに、#4の共処理により細胞生存率の低下が増強した。同様の結果が、白金製剤であるシスプラチンやイリノテカンの活性代謝物であるSN-38の処理によって得られた。以上の結果から、スフェロイドにおいて#4は抗がん剤耐性を改善することが明らかになった。

がん微小環境の深部は、慢性的かつマイ

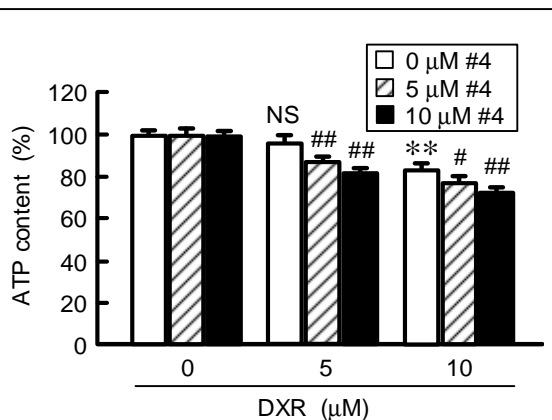


図3 がん細胞の生存率に対する#4の効果

ルドな低酸素・低栄養のストレス状態であり、がん細胞にとって有利な生存環境である。微小環境に存在するがん幹細胞は抗がん剤に耐性を示し、再発の大きな原因となる。幹細胞には CD133、Oct4、ALDH などの分子が高発現しており、これらは幹細胞マーカーとして利用される。スフェロイド細胞から調製した RNA を用いて、これらの発現をリアルタイム PCR 法で調べたところ、#4 処理により CD133 と ALDH の発現量が有意に低下した。さらに、フローサイトメトリー解析において、CD133 陽性細胞の割合が、#4 処理によって有意に低下した。以上の結果から、#4 はスフェロイドにおける幹細胞の生存を阻害することが示唆された。

以上、本研究において CLDN1・2 の発現低下作用をもつ低分子化合物を同定した。この化合物は抗がん剤耐性克服効果をもつ世界初のがん治療薬になることが期待される。今後、動物実験や安全性を評価し、臨床利用に向けた研究を加速させる必要がある。

(3) CLDN2 の異常発現を改善する食品成分の探索

CLDN2 の発現低下作用をもつ機能性食品成分を探索し、カフェイン、フィセチン、シアニジンなどを見出した。A549 細胞にカフェインを処理したところ、濃度依存的に CLDN2 のタンパク質量が低下した(図4)。また、CLDN2 の mRNA 発現に対する効果を調べたところ、カフェインによる抑制効果は 30%程度であり、タンパク質量に対する効果よりも小さかった。そこで、タンパク

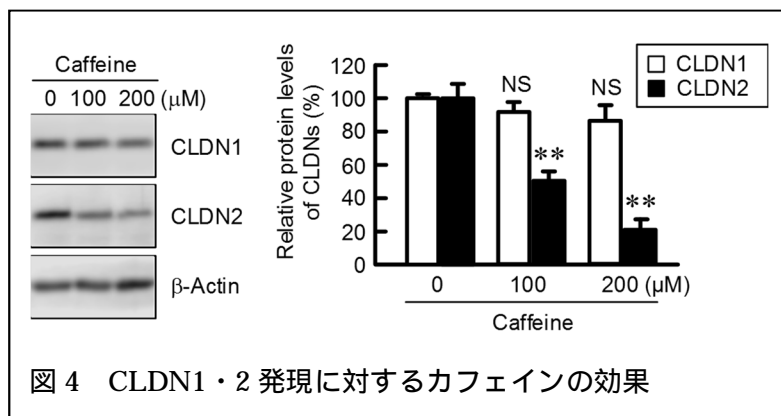


図4 CLDN1・2 発現に対するカフェインの効果

質翻訳阻害剤であるシクロヘキシミドを用いて、CLDN2 タンパク質の安定性に対するカフェインの効果を検討した。シクロヘキシミド処理により時間依存的に CLDN2 タンパク質量が減少し、この効果はカフェインの共処理によって増強した。また、カフェインによる CLDN2 タンパク質量の減少は、リソソーム阻害剤であるクロロキンの共処理により阻害された。以上の結果から、カフェインは CLDN2 タンパク質の安定性を低下させ、リソソーム分解を促進することが示唆された。

(4) 細胞機能に対するカフェインの効果

A549 スフェロイド細胞にカフェインを処理したところ、Cell Rox Deep Red および LOX-1 の蛍光強度が低下した。また、Nrf2 の発現量は減少したが、HIF-1 の発現量は有意に変化しなかった。そのため、カフェインによる Nrf2 発現の低下は、酸化ストレスの軽減によることが示唆された。

A549 スフェロイド細胞にドキシソルピシンを処理したところ、濃度依存的に蓄積量と抗がん剤毒性が増加した。これらの効果はカフェインの共処理によって増強した。同様の結果が、ヒト肺腺がん由来 RERF-LC-MS 細胞でも観察された。以上の結果から、カフェインは CLDN1 発現の低下を介して、抗がん剤耐性を改善することが示唆された。

以上、本研究において CLDN2 の発現低下作用をもつ食品成分を複数同定した。これらの成分を含む食品を積極的に摂取することにより、がん悪性化の予防に繋がることが期待される。今後、疫学調査や動物実験などを行い、がん悪性化の予防効果をもつ機能性食品を開発することにより、健康長寿社会の構築に繋がることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Eguchi H, Kimura R, Onuma S, Ito A, Yu Y, Yoshino Y, Matsunaga T, Endo S, Ikari A	4. 巻 23
2. 論文標題 Elevation of Anticancer Drug Toxicity by Caffeine in Spheroid Model of Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells Mediated by Reduction in Claudin-2 and Nrf2 Expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 15447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms232415447	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Eguchi H, Kimura R, Matsunaga H, Matsunaga T, Yoshino Y, Endo S, Ikari A	4. 巻 23
2. 論文標題 Increase in Anticancer Drug-Induced Toxicity by Fisetin in Lung Adenocarcinoma A549 Spheroid Cells Mediated by the Reduction of Claudin-2 Expression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23147536	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Onuma S, Manabe A, Yoshino Y, Matsunaga T, Asai T, Ikari A	4. 巻 10
2. 論文標題 Upregulation of Chemoresistance by Mg ²⁺ Deficiency through Elevation of ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1 Expression in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10051179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Eguchi H, Matsunaga H, Onuma S, Yoshino Y, Matsunaga T, Ikari A	4. 巻 22
2. 論文標題 Down-Regulation of Claudin-2 Expression by Cyanidin-3-Glucoside Enhances Sensitivity to Anticancer Drugs in the Spheroid of Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22020499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takashina, Y., Ishizuka, N., Ikumi, N., Hayashi, H., Manabe, A., Hirota, C., Tabuchi, Y., Matsunaga, T., Ikari, A	4. 巻 21
2. 論文標題 Upregulation of claudin-7 expression by angiotensin II in colonic epithelial cells of mice fed with NaCl-depleted diets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21041442	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Eguchi, H., Matsunaga, T., Endo, S., Ichihara, K., Ikari, A	4. 巻 12
2. 論文標題 Kaempferide enhances chemosensitivity of human lung adenocarcinoma A549 cells mediated by the decrease in phosphorylation of Akt and claudin-2 expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 E1190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12041190	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nasako, H., Takashina, Y., Eguchi, H., Ito, A., Ishikawa, Y., Matsunaga, T., Endo, S., Ikari, A	4. 巻 21
2. 論文標題 Increase in toxicity of anticancer drugs by PMTPV, a claudin-1-binding peptide, mediated via down-regulation of claudin-1 in human lung adenocarcinoma A549 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21165909	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nasako H, Akizuki R, Takashina Y, Ishikawa Y, Shinoda T, Shirouzu M, Asai T, Matsunaga T, Endo S, Ikari A.	4. 巻 1867
2. 論文標題 Claudin-2 binding peptides, VPDSM and DSMKF, down-regulate claudin-2 expression and anticancer resistance in human lung adenocarcinoma A549 cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemica et Biophysica Acta	6. 最初と最後の頁 118642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2019.118642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maruhashi R, Eguchi H, Akizuki R, Hamada S, Furuta T, Matsunaga T, Endo S, Ichihara K, Ikari A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Chrysin enhances anticancer drug-induced toxicity mediated by the reduction of claudin-1 and 11 expression in a spheroid culture model of lung squamous cell carcinoma cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50276-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Hiroaki Eguchi, YaqingYu, Yuta Yoshino, Satoshi Endo, Hiromasa Tanaka, Hirokazu Hara, and Akira Ikari
2. 発表標題 Plasma-activated medium enhances anticancer drug-induced toxicity mediated by reduction of claudin-2 expression in lung adenocarcinoma
3. 学会等名 IS Plasma2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木村 梨穂、伊藤 綾夏、吉野 雄太、遠藤 智史、松永 俊之、森川 嘉文、末次 耕一、五十里 彰
2. 発表標題 クローディン-1のアミノ酸バリアによる抗がん剤抵抗性の増大
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 江口 博晶、于 雅晴、吉野 雄太、遠藤 智史、松永 俊之、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がんスフェロイド細胞の治療抵抗化に対するカフェインの改善効果
3. 学会等名 第13回岐阜薬科大学機能性健康食品研究講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村 梨穂、石川 吉伸、米澤 正、浅井 知浩、篠田 雄大、白水 美香子、吉野 雄太、遠藤 智史、松永 俊之、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がん細胞におけるクローディン-2発現低下作用をもつ低中分子薬の探索
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江口 博晶、伊藤 綾夏、吉野 雄太、遠藤 智史、松永 俊之、五十里 彰
2. 発表標題 肺癌細胞の抗癌剤耐性化におけるクローディン-1の関与
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 江口 博晶、吉野 雄太、遠藤 智史、松永 俊之、五十里 彰
2. 発表標題 タバコ煙成分によるクローディン-1 の発現増加を介した肺扁平上皮癌細胞の抗癌剤感受性低下機構の解明
3. 学会等名 第86回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤 綾夏、奈迫 遥華、高階 優衣、江口 博晶、石川 吉伸、松永 俊之、遠藤 智史、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がん細胞におけるクローディン-1結合性ペプチドによる化学療法抵抗性の改善
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾沼 才綺、眞鍋 綾、五十里 彰
2. 発表標題 マグネシウム欠乏による肺腺癌細胞の治療抵抗性獲得機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾沼 才綺、眞鍋 綾、吉野 雄太、松永 俊之、五十里彰
2. 発表標題 マグネシウム欠乏が肺腺癌細胞の治療抵抗性獲得に与える影響
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江口 博晶、松永 遥香、吉野 雄太、松永 俊之、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がん細胞における細胞間接着分子の阻害を介したフィセチンによる抗がん剤感受性の亢進
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 綾夏、奈迫 遥華、秋月 梨佐、高階 優衣、江口 博晶、松永 俊之、吉野 雄太、遠藤 智史、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がんスフェロイド細胞のグルコース代謝と抗がん剤感受性に対するクローディン-2の影響
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 綾夏、奈迫 遙華、秋月 梨佐、高階 優衣、江口 博晶、松永 俊之、吉野 雄太、遠藤 智史、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がんスフェロイド細胞におけるグルコース代謝と化学療法抵抗性に対するCLDN2の影響
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 綾夏、奈迫 遙華、秋月 梨佐、高階 優衣、江口 博晶、松永 俊之、吉野 雄太、遠藤 智史、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺癌スフェロイド細胞のグルコース代謝と抗癌剤感受性に対するクローディン-2発現の影響
3. 学会等名 生理研研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akira Ikari
2. 発表標題 Chemoresistance of lung adenocarcinoma cells by claudin-2 expression
3. 学会等名 4th International Tight Junction Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 綾夏、奈迫 遙華、秋月 梨佐、高階 優衣、吉野 雄太、遠藤 智史、松永 俊之、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がんスフェロイド細胞におけるクローディン-2によるNrf2シグナルの活性化と抗がん剤抵抗性の獲得
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾沼 才綺、眞鍋 綾、五十里 彰
2. 発表標題 がん治療におけるマグネシウム欠乏の利害
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奈迫 遥華、秋月 梨佐、高階 優衣、石川 吉伸、篠田 雄大、遠藤 智史、松永 俊之、五十里 彰
2. 発表標題 新規がん補助療法薬の開発に向けたクローディン-2結合性短鎖ペプチドの探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江口 博晶、松永 俊之、遠藤 智史、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がん細胞におけるクローディン-2発現阻害を介したケンフェリドによる抗がん剤感受性の増強
3. 学会等名 第84回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奈迫 遥華、尾沼 才綺、秋月 梨佐、五十里 彰
2. 発表標題 細胞間接着分子クローディン-2による肺腺癌スフェロイド細胞のグルコース代謝機構の変化
3. 学会等名 第84回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾沼 才綺、眞鍋 綾、五十里 彰
2. 発表標題 マグネシウム欠乏による肺がん細胞の治療抵抗性獲得機構の解明
3. 学会等名 第84回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松永 遥香、江口 博晶、松永 俊之、吉野 雄太、五十里 彰
2. 発表標題 シアニジンによる細胞間接着分子claudin-2の発現低下を介した抗癌剤感受性の亢進
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 奈迫 遥華、秋月 梨佐、高階 優衣、石川 吉伸、遠藤 智史、松永 俊之、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がんスフェロイド細胞の抗がん剤抵抗性改善作用を有するクロードイン-2結合性短鎖ペプチドの開発
3. 学会等名 第83回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大城 琴音、遠藤 智史、長岡 侑里、松永 俊之、五十里 彰
2. 発表標題 小細胞肺癌細胞のイリノテカン感受性に及ぼすクロードイン7、9発現の影響
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五十里 彰
2. 発表標題 肺扁平上皮がん細胞におけるクローデインの異常発現と抗がん剤感受性の関係
3. 学会等名 2019年度生理研研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江口 博晶、尾沼 才綺、松永 俊之、遠藤 智史、五十里 彰
2. 発表標題 肺腺がんにおける細胞間接着阻害を介したフラボノイドによる抗がん剤感受性の増強
3. 学会等名 第18回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五十里 彰、奈迫 逢香、秋月 梨佐、高階 優衣、石川 吉伸、松永 俊之、遠藤 智史
2. 発表標題 抗癌剤抵抗性の改善に向けたクローデイン-2結合性短鎖ペプチドの探索
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奈迫逢華、秋月梨佐、高階優衣、石川吉伸、松永俊之、遠藤智史、五十里彰
2. 発表標題 抗癌剤抵抗性の改善に向けたクローデイン-2結合性短鎖ペプチドの探索
3. 学会等名 第4回名大医薬系3部局交流シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奈迫遼華、秋月梨佐、高階優衣、石川吉伸、遠藤智史、松永俊之、五十里彰
2. 発表標題 細胞間接着分子クローニン-2を標的とした抗がん剤感受性亢進薬の開発
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江口博晶、遠藤智史、松永俊之、五十里彰
2. 発表標題 ケンフェリドによる細胞間接着分子クローニン-2の発現低下を介した肺腺がんスフェロイドの抗がん剤感受性増強
3. 学会等名 第10回岐阜薬科大学機能性健康食品研究講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 五十里 彰	4. 発行年 2020年
2. 出版社 化学工業社	5. 総ページ数 6
3. 書名 微小環境内への抗がん剤透過性を亢進させるクローニン結合薬の開発	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 抗がん剤抵抗性改善作用を有するクローニン-2 結合性低分子化合物	発明者 五十里彰、松永俊之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-018075	出願年 2020年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 抗がん剤抵抗性改善作用を有するクローニン - 2 結合性短鎖ペプチドの開発	発明者 五十里彰、松永俊之、 遠藤智史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-049154	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

岐阜薬科大学 生化学研究室
<https://www.gifu-pu.ac.jp/lab/seika/>
 研究成果に関する論文発表
<https://www.gifu-pu.ac.jp/lab/seika/report/post-2.html>
 研究成果に関する学会発表
<https://www.gifu-pu.ac.jp/lab/seika/report/post-8.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	浅井 知浩 (Asai Tomohiro) (00381731)	静岡県立大学・薬学部・教授 (23803)	
研究分担者	横山 英志 (Yokoyama Hideshi) (70433208)	東京理科大学・薬学部生命創薬科学科・准教授 (32660)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関